

**Medizinische
Habilitationsschrift
Erlangen**

Überarbeitete Fassung

Ursprünglicher Titel: Die operative Behandlung
arterieller Durchblutungsstörungen der Beine

Gekürzter Titel: Konservierung und Einheilung
organischer Artériensegmente

Verfasser: **Priv.-Dozent Dr. F. Zettler**
Oberarzt
Chirurg. Univ.-Klinik
Erlangen

16. Juli 1960



18. 4. 1963

Sonderdruck aus
BRUNS' BEITRÄGE ZUR KLINISCHEN CHIRURGIE
Band 206, Heft 2 (1963)

VERLAG URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN UND BERLIN
Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. G. Hegemann)

Konservierung und Einheilung organischer Arteriensegmente

Von

Florian Zettler

Mit 25 Abbildungen

Carrel [2] und *Lexer* [13] haben um die Jahrhundertwende durch bahnbrechende Arbeiten die *Venentransplantation* für die Praxis ausgebaut. Es hat sich gezeigt, daß autologes Gewebe reaktionslos einheilt und funktionstüchtig bleibt, wenn die allgemeinen Transplantationsgesetze Berücksichtigung finden. Venentransplantate haben sich zur Überbrückung peripherer Arterienlücken seit Jahrzehnten durchaus bewährt und wurden noch im Koreafeldzug als Methode der Wahl benutzt. Die Gefahr der Spätthrombosierung ist gering. Venentransplantate stehen aber lumenäquivalent und in entsprechender Länge selten zur Verfügung. Darüber hinaus sind sie dem arteriellen Druck großer Gefäße nicht immer gewachsen.

Autologen Arterientransplantaten kommt im klinischen Betrieb nur eine geringe Bedeutung zu, da großkalibrige Arterien nicht ohne Beeinträchtigung der Durchblutung entnommen werden können.

Homologe Arterientransplantate wurden immer wieder auf ihre Brauchbarkeit hin untersucht. *Borst* und *Enderlen* [1] stellten in damals richtungsweisen Arbeiten fest, daß sie für die Anwendung beim Menschen nicht geeignet sind. Die histologischen Befunde dieser Autoren über degenerative Veränderungen an Homoiotransplantaten wurden überbewertet und hielten die Kliniker fast 40 Jahre lang von weiteren Versuchen ab. Der Amerikaner *Gross* [8] hat nach vielen Jahren erst 1948 wieder die homologe Gefäßtransplantation und zwar bei Arterien des elastischen Typs angewandt. Nach guten Erfolgen wurde die homologe Arterientransplantation bald in allen großen Kliniken durchgeführt. *Dubost* [5] konnte nach Resektion eines Aneurysmas der Bauchaorta bereits 1951 die Kontinuität der Arterie durch ein Homoiotransplantat wiederherstellen.



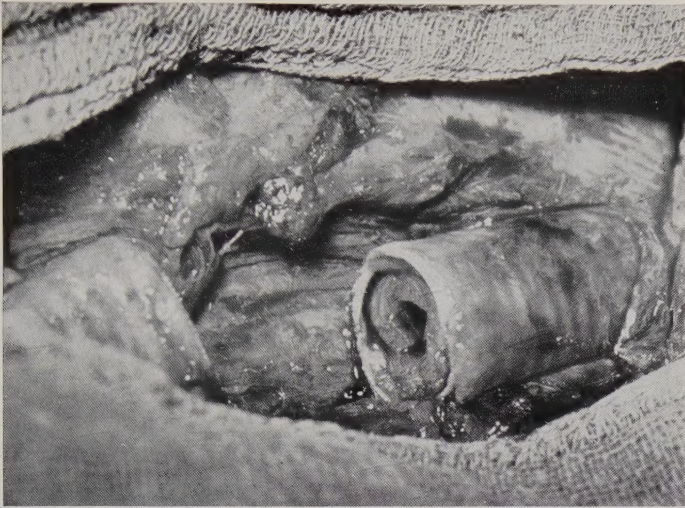


Abb. 1. Hypertrophie der „Intima“ bei einer Dacronprothese 6 1/2 Monate nach der Plastik.

Schwierigkeit bereitet die Beschaffung der Transplantate. Als „Spender“ kommen praktisch nur Unfalltote im Alter zwischen 10 und 35 Jahren in Frage. Die Präparation, Entnahme und Konservierung der Arteriensegmente, ist zudem verhältnismäßig umständlich, zeitraubend und durch die Behandlung im Gefriertrocknungsverfahren kostspielig [10, 15].

Aus diesen Gründen hat sich in den letzten Jahren die *Alloplastik* zunehmend eingebürgert. Kunststoffprothesen lassen sich leicht herstellen, neuerdings auch gut sterilisieren und beliebig lange ohne besondere Schwierigkeiten lagern. Sie

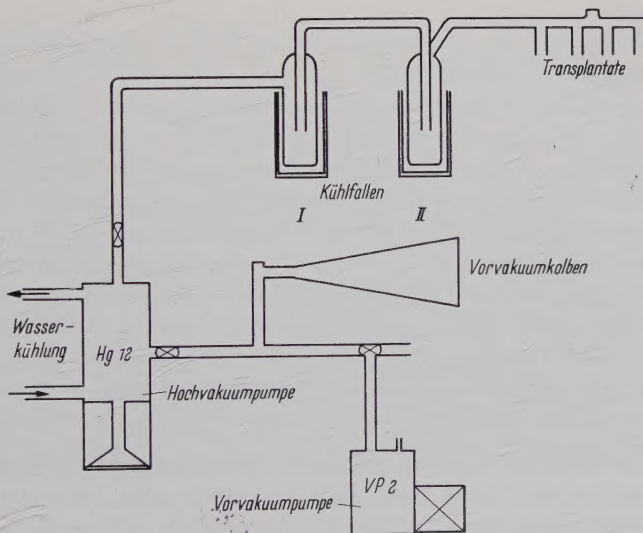


Abb. 2. Gefriertrocknungsanlage (Schema).

stehen immer zur Verfügung und erfüllen in dieser Hinsicht ideale Voraussetzungen. *Petry* und *Heberer* [19] haben nachgewiesen, daß die poröse Prothese eine echte Gefäßneubildung aus körpereigenen Bindegewebszellen ermöglicht. Dabei entsteht das Endothel durch die funktionelle Anpassung der Fibrozyten, die vom Bindegewebe der Umgebung einwandern und die Prothese durchdringen. Eine Endothelneubildung von den Endothelzellen der benachbarten Arterienenden findet nicht statt. Die Prothese stellt schließlich einen Teil der neugebildeten Gefäßwand dar, die von Bindegewebszellen, Gitterfasern und Blutgefäßen durchsetzt ist.

Edwards und *Tapp* [6] empfehlen Nylon (Superpolyamid), *de Baakey*, *Creech* und *Harrison* Teflon (Tetrafluoraethylen) und Dacron (Polyester). Orlon (Acrylfaser) wird als Gewebe weniger günstig beurteilt. Polyvinylalkohol-Prothesen sind wegen der Ruptur- und Thrombosegefahr nicht sehr geeignet.

Das letzte Urteil über die Kunststoffprothesen ist noch nicht gesprochen, da ausreichende Spätergebnisse fehlen. Kunststoffe sind Fremdkörper, die wohl unter aseptischen Bedingungen einheilen, häufig aber entsprechende Fremdkörperreaktionen zeigen. Es kommt dabei oft zu einer Verlegung des Gefäßes, besonders bei den kleinumigen Arterien unterhalb des Leistenbandes (Abb. 1). *Druckrey* und *Schmähl* [4] haben auf eine mögliche kanzerogene Wirkung der Kunststoffe hingewiesen.

Auf Grund der Problematik bei der Verwendung autoplastischer Venentransplantate, homologer Arterientransplantate und alloplastischer Gefäßprothesen haben wir die Möglichkeit der heterologen Arterientransplantation systematisch untersucht.

Die *Mitteilungen der Literatur* zu diesem Thema sind wenig ermutigend. *Kremer* [12] vertritt die Ansicht, daß die Übertragung einer tierischen Arterie in den menschlichen Kreislauf unter bestimmten Voraussetzungen möglich, aber wenig erfolgversprechend ist. Die biologische Differenz zwischen Spender und Empfänger ist noch größer als bei der Homoioplastik. Sie hat normalerweise zur Folge, daß die histologischen und serologischen Vorgänge der Transplantat-substitution weit stürmischer ablaufen. *Heberer* [9] beurteilt die heterologe Arterientransplantation ebenfalls ungünstig und spricht ihr nur theoretische Bedeutung zu. Heterologe Transplantate wurden für die Überbrückung von Arterienlücken beim Menschen als ungeeignet beurteilt [7, 17, 21, 3, 20]. Auch im Tierversuch konnten bisher keine günstigen Ergebnisse erzielt werden. Die Autoren berichten, daß über die Hälfte der Transplantate thrombosiere, rupturiere oder Aneurysmabildung zeige. Bei den restlichen Fällen seien ausgedehnte degenerative Veränderungen nachzuweisen [22]. Durch fermentative Aufdauung wurde versucht, artfremden Gefäßen den spezifischen Charakter zu nehmen [14].

Nach diesen Äußerungen war zu erwarten, daß heterologe Arterien nur unter bestimmten, bisher noch nicht berücksichtigten Bedingungen als Gefäßersatz brauchbar sind.

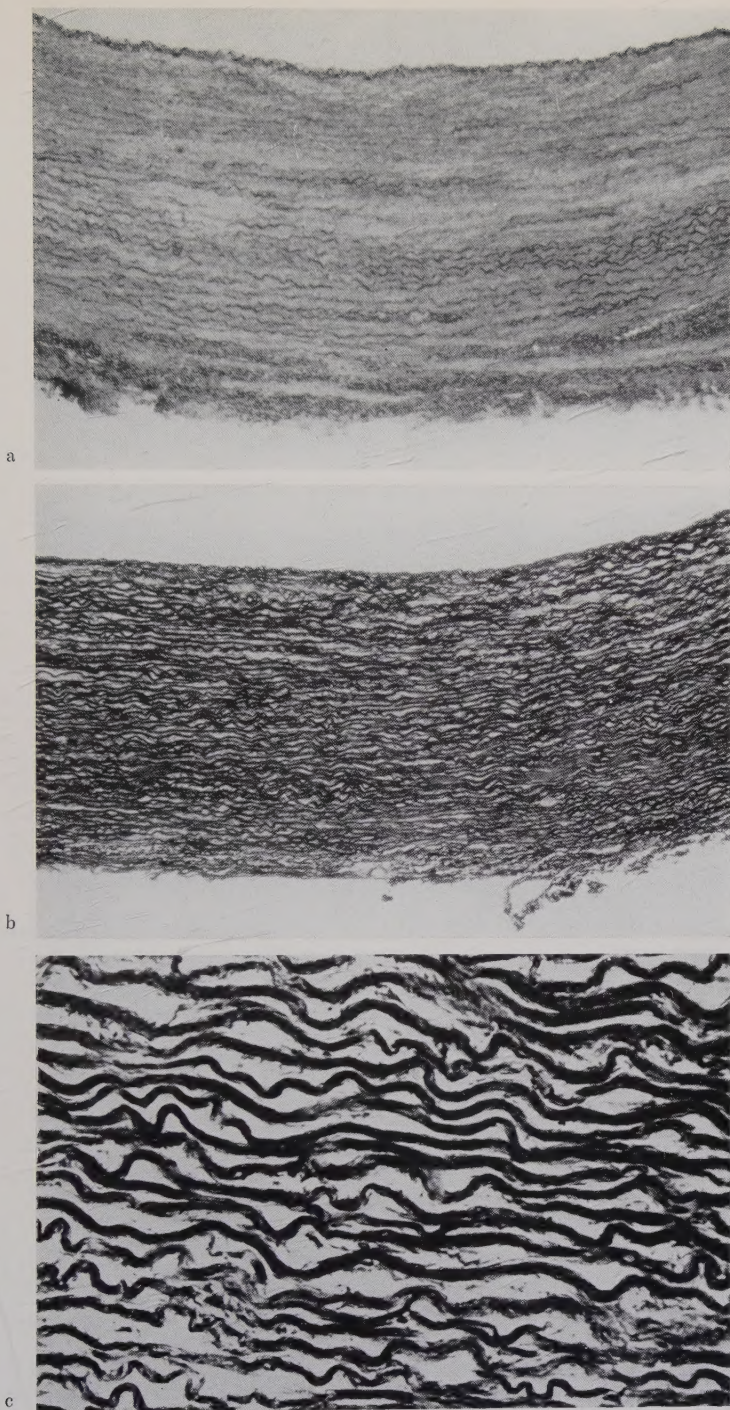
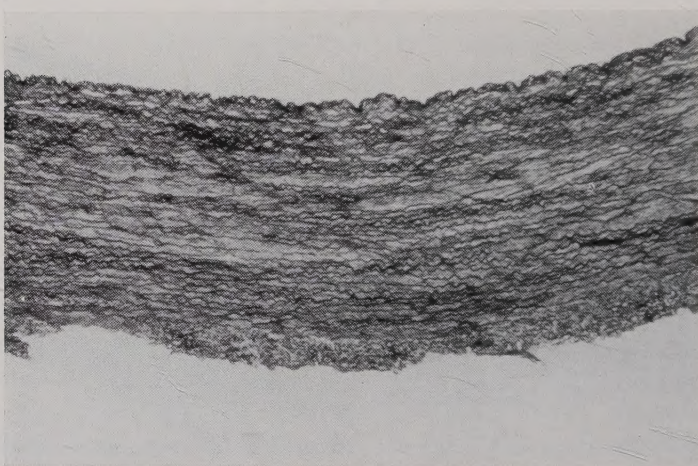


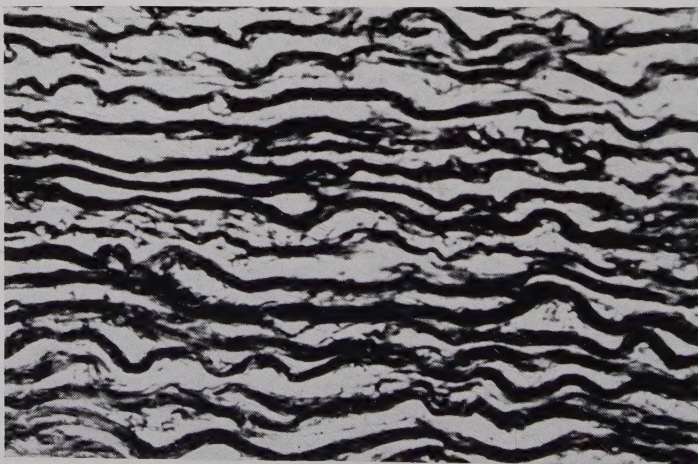
Abb. 3 a bis c. Native Schweineaorta (Vergleichspräparat). a: HE 14fach; b: Res. 14fach; c: Res. 57fach. Das Gefäßsegment stellt im HE-Präparat sowohl longitudinal als auch transversal ein kontinuierliches Band dar. Die Intima ist teilweise noch vorhanden, die Adventitia fast vollständig abpräpariert. Die Media ist nahezu nur aus elastischen Faserzügen aufgebaut.



a



b



c

Abb. 4 a bis c. Schweineaorta nach Gefrier-trocknungsmodus I. a: HE 9fach; b: Res. 9fach; c: Res. 113fach. Die Abbildungen unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der nativen Schweineaorta, abgesehen davon, daß dieses Gefäßsegment aus der proximalen Thoraxaorta entnommen wurde und daher vermehrt muskuläre Elemente aufweist. Im HE-Schnitt haftet noch Adventitia der äußeren Media an, die im Resorcin-fuchsin-schnitt nach Weigert weitgehendst abpräpariert ist. Auch hier macht das Gefäßband einen zusammenhängenden Eindruck. Eine mit stärkerer Vergrößerung vorgenommene Aufnahme läßt im Resorcin-fuchsin-schnitt deutlich die elastischen Fasern erkennen, die, zusammenhängend, leicht gewellt verlaufen. Eine quere Zerreißung, also eine Unterbrechung der Faserzüge, läßt sich nicht nachweisen.

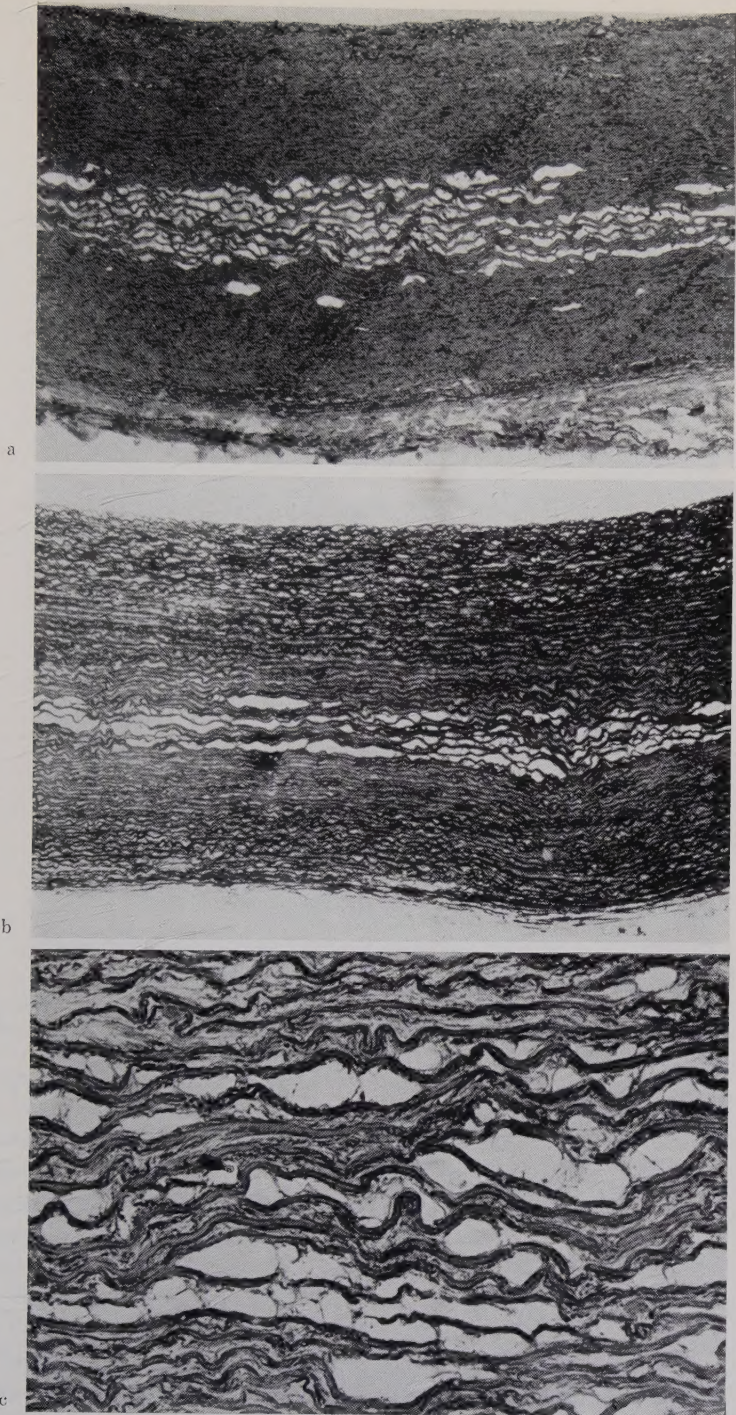
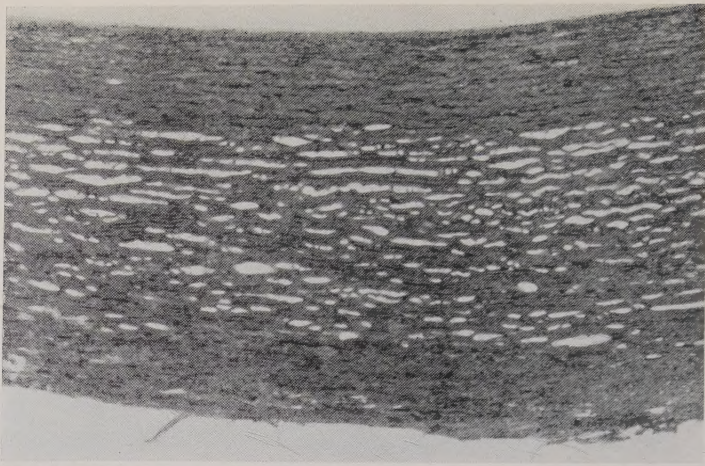
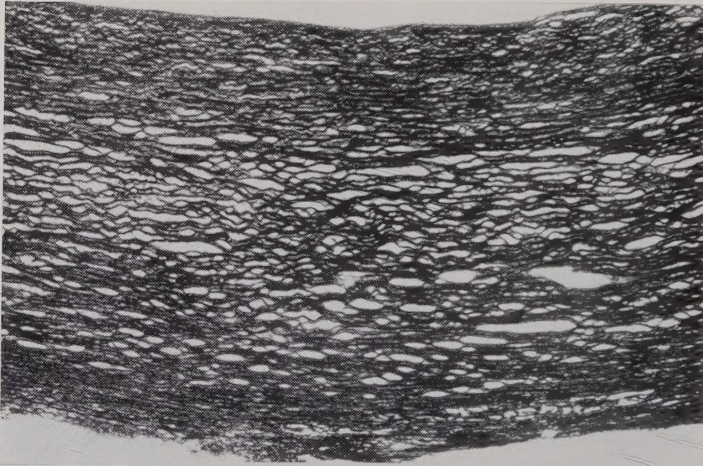


Abb. 5 a bis c. Schweineaorta nach Gefriertrocknungsmodus II. a: HE 15fach; b: Res. 12fach; c: Res. 57fach. Wir sehen abweichend von den Abbildungen 3 und 4 im mittleren Mediabereich eine längsverlaufende, durchgehende, wabenförmige Auflockerung der elastischen Elemente. Im Gegensatz hierzu erscheinen die intimanahen und adventitianahen Anteile der Media kompakt, ähnlich wie sie sich im Bild der nativen Schweineaorta darstellen. Die stärkere Vergrößerung läßt erkennen, daß im Auflockerungsbereich die elastischen Fasern kontinuierlich, leicht geschlängelt, ohne Unterbrechung verlaufen. Diese Veränderungen sind nur im mittleren Mediabereich feststellbar.



a



b



c

Abb. 6 a bis c. Schweineaorta nach Gefriertrocknungsmodus III. a: HE 12fach; b: Res. 12fach; c: Res. 57fach. Das Gefäßband erscheint hier wesentlich stärker aufgelockert als in Abbildung 5. Diese Auflockerung stellt sich im mittleren und adventitianahen Bereich zwischen den elastischen Fasern der Media dar. Demgegenüber sind die intimanahen Anteile der Media von diesen Veränderungen nicht betroffen. Die stärkere Vergrößerung im Resorcinfuchtschnitt läßt erkennen, daß die elastischen Fasern nicht quer zerrissen sind, sondern kontinuierlich zusammenhängend verlaufen.

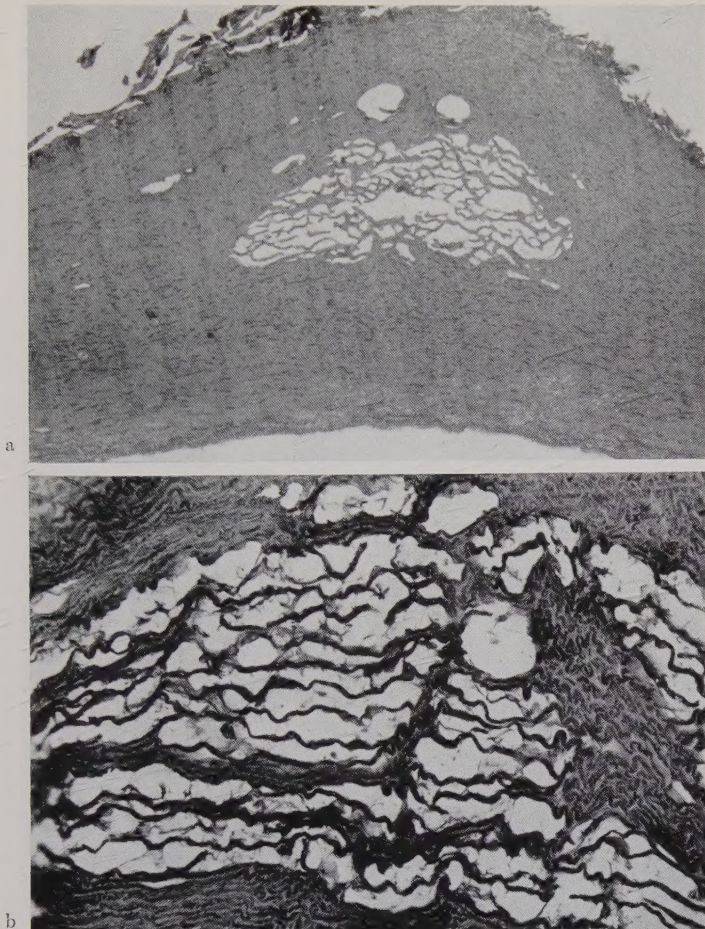


Abb. 7 a u. b. Zerreißung der elastischen Fasern bei Einfrierung in flüssigem Sauerstoff.
a: HE 9fach; b: Res. 57fach.

Zu unseren *experimentellen Arbeiten mit artfremden Transplantaten* wurden Aortensegmente von jugendlichen Schweinen verwendet. Die Entnahme erfolgte im Schlachthof unter sauberen, nicht aseptischen Bedingungen. Nur bei Transplantaten, die später beim Menschen Verwendung finden sollten, wurden die Regeln der Asepsis beachtet.

Bei der Präparation der Gefäße müssen seitliche ste sorgfältig geschont werden. Ausrisse sind bei der späteren Transplantation schwer abzudichten und können zu Nachblutungen führen. Die zugeschnittenen Arteriensegmente werden vor der Gefriertrocknung 24 Stunden in eine Streptomycin-Penicillin-Lösung gelegt. Es folgen dann die bakteriologische Testung der Spülflüssigkeit und die histologische Untersuchung des Gewebes. Zur Transplantation dürfen nur Gefäße Verwendung finden, die steril sind und keine degenerativen Veränderungen zeigen.

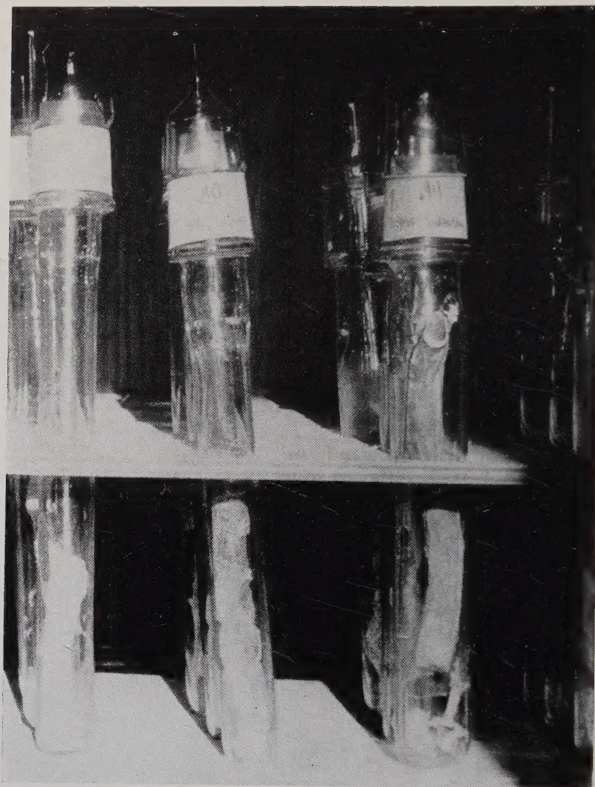


Abb. 8. Lagerung der konservierten Transplantate in der Gefäßbank.

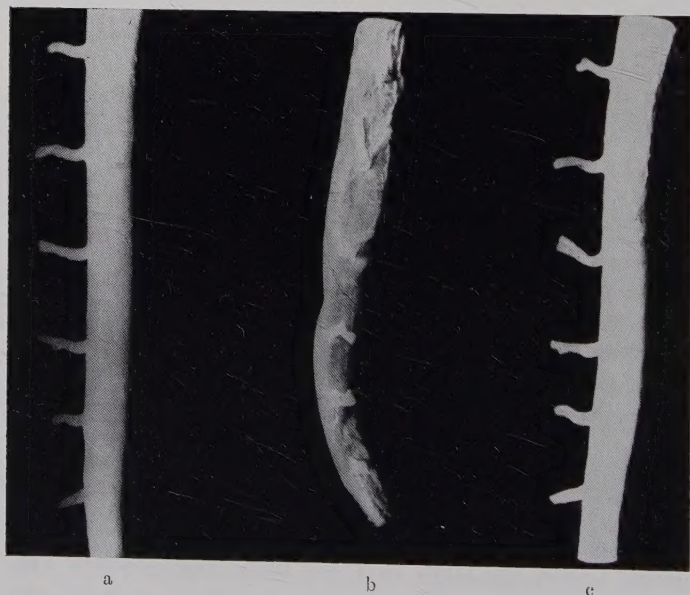


Abb. 9. Aortentransplantat (Schwein). a: frisch; b: getrocknet; c: rehydriert.

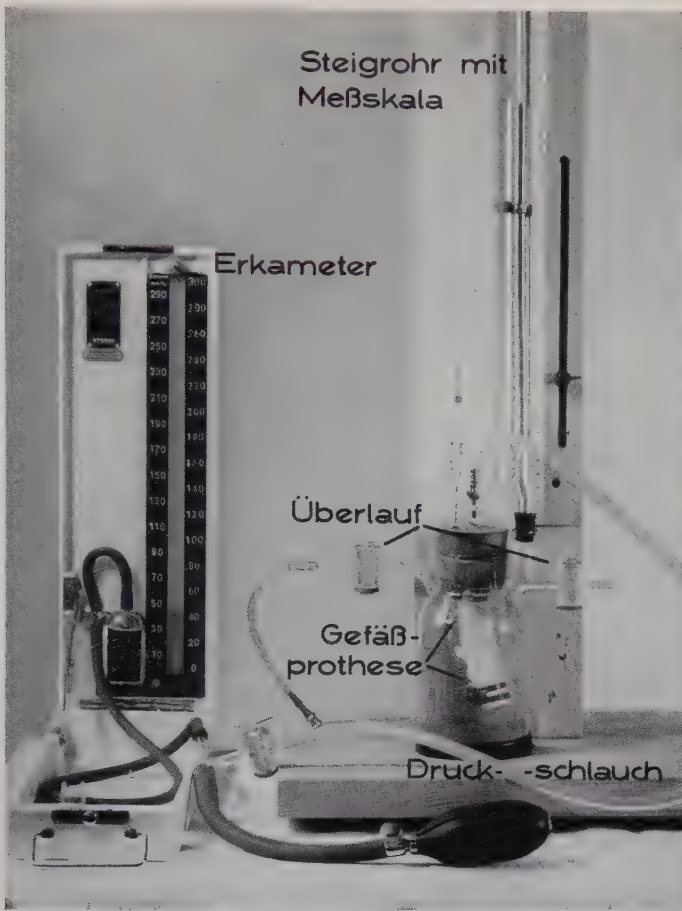


Abb. 10. Gerät zur Messung der Elastizität.

Die heute noch vereinzelt übliche Aufbewahrung der Transplantate in Blut-Plasma-Serum-Mischungen haben wir verlassen. Auch die Fixierung in Formalin hat sich nicht bewährt.

Wir konservieren die Gefäße im *Gefriertrocknungsverfahren* [16]. Dabei wird im Hochvakuum dem gefrorenen Gewebe Flüssigkeit in Dampfform entzogen. Die nach unseren Angaben gebaute *Anlage* erfüllt alle Anforderungen sowohl in experimenteller Hinsicht als auch für den praktisch-klinischen Gebrauch (Abb. 2). Wir haben die Möglichkeit, vier Transplantate in einem Arbeitsgang zu konservieren und können am fünften Anschluß der Anlage an Testpräparaten den Konservierungsvorgang durch histologische Untersuchungen kontrollieren, ohne die eigentlichen Transplantat-Ampullen öffnen zu müssen.

Zu den *Konservierungsversuchen* haben wir 96 *Schweineaorten* aus dem Thoraxbereich entnommen und jeweils ein Gewebstück im nativen Zustand und

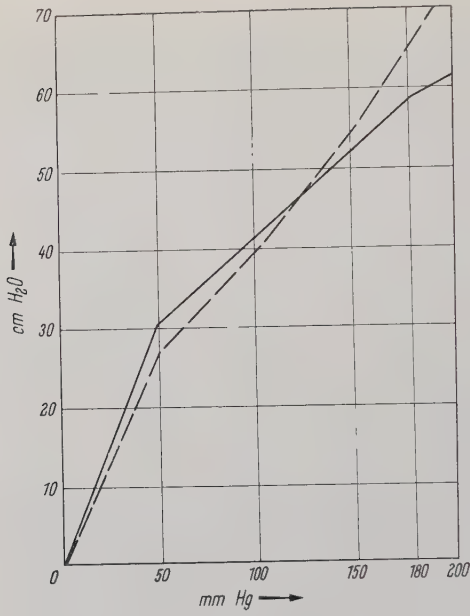


Abb. 11. Elastogramm der Brusttaorta (Schwein).
 — frisch; - - - - lyophilisiert.



Abb. 12. Versuchstier Nr. 9, 50 Wochen nach Resektion der Thoraxaorta und Interposition eines heterologen Transplantats (Schwein).

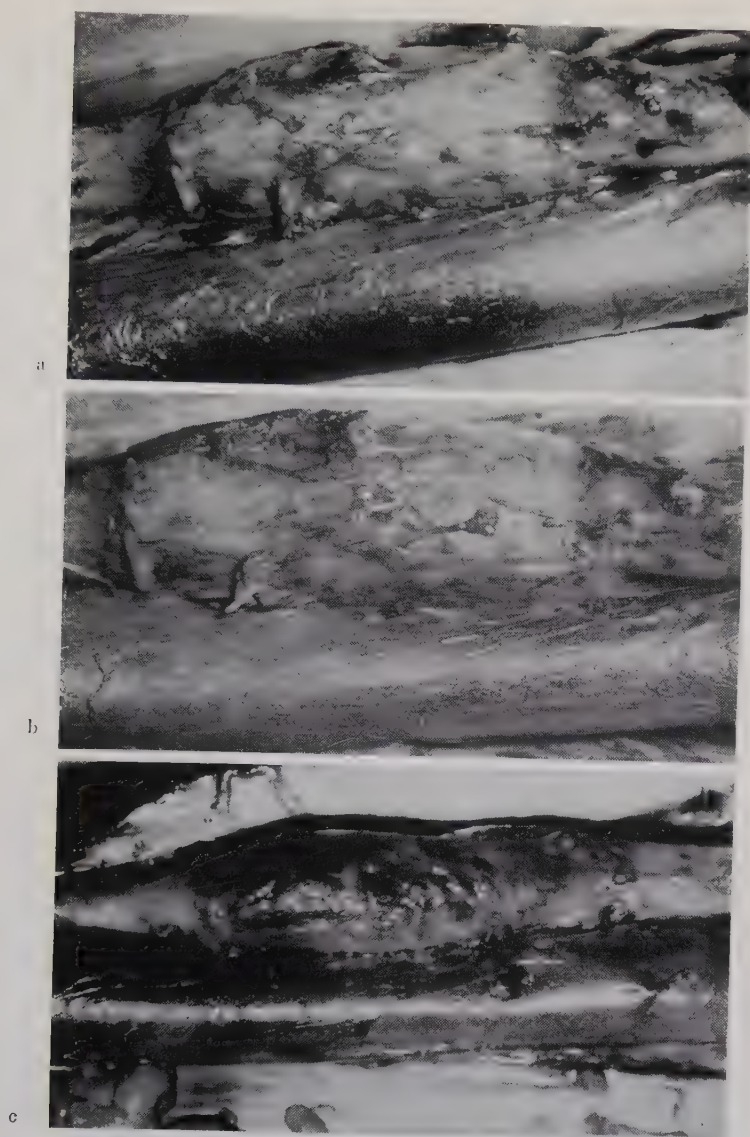


Abb. 13 a bis c. Heterologe Transplantate in situ. Nr. 10 kombiniertes Transplantat. a: H. Nr. 5, 20 Wochen nach der Operation. b: H. Nr. 10, 89 Wochen nach der Operation. c: H. Nr. 11, 132 Wochen nach der Operation.

nach der Gefriertrocknung mit Rehydrierung in Formalin fixiert. Nach Durchlaufen der aufsteigenden Alkoholreihe gelangten die Stücke über Methylbenzoat in Paraffin und wurden eingebettet. Die Schnittdicke schwankte zwischen 7 und 10 μ , von jedem der 192 Blöcke wurden drei Färbungen hergestellt: Hämalaun-Eosin, Resorcinfuchsin (*Weigert*) und Resorcinfuchsin (*Hornowski*).

Die *Einfrierung* wurde nach den verschiedensten *Modifikationen* durchgeführt, und die jeweiligen Strukturänderungen wurden im histologischen Bild festgehalten. Als Kältegemisch diente Kohlensäureschnee in 96⁰/₀igem Alkohol. Die markanten *Ergebnisse* lassen sich an 3 Kühlmodi demonstrieren (Abb. 3 bis 6).

Modus I: Anfangstemperatur bei -10° , in 10 min auf -60 bis -70° für 10 min.

Modus II: Anfangstemperatur -30 bis -40° , in 10 min auf -60 bis -70° für 10 min.

Modus III: Anfangstemperatur -60 bis -70° für 10 min.

Bei extremer Abkühlung des Transplantates, zum Beispiel in flüssigem Sauerstoff, treten grobe Lücken und Spaltbildungen im Bereich der mittleren Media auf. Die elastischen Fasern zeigen dabei eine regellose Destruierung mit querer Zerreißung (Abb. 7a u. b).

Nach Beendigung der Einfrierung werden die Gefäße sofort an die unter Hochvakuum stehende Anlage angeschlossen. Die *Trocknungszeit* beträgt 8 Stunden. Danach ist im Durchschnitt die *Gewebsfeuchtigkeit* auf Grund unserer Messungen an 40 Arterien gleicher Größe auf etwa 1⁰/₀ abgefallen. In diesem Zustand ist ein unter Hochvakuum stehendes Transplantat 2 bis 3 Jahre bei Zimmertemperatur lagerungsfähig und für plastische Operationen brauchbar. Die abgeschmolzenen Ampullen stehen numeriert in einem Schrank der Gefäßbank (Abb. 8). Über jedes Transplantat wird ein Protokoll angefertigt. Das Vakuum muß von Zeit zu Zeit überprüft werden.

Soll eine konservierte Arterie eingepflanzt werden, so erfolgt die Rehydrierung in physiologischer Kochsalzlösung. Nach etwa 20 Minuten hat das Gefäß die ursprünglichen elastischen Eigenschaften wieder angenommen (Abb. 9).

Zur *Bestimmung der Elastizität* haben wir uns eines einfachen Gerätes bedient, das den klinischen Anforderungen genügt (Abb. 10).

Das abgedichtete Arterienstück wird in ein mit Wasser gefülltes Glas gebracht und intermittierend unter dosierten Druck gesetzt. Die elastischen Eigenschaften lassen sich dann durch die Wasserverdrängung an einem graduierten Steigrohr messen. Die an 90 Gefäßen ermittelten Werte zeigen, daß bei physiologischer Belastung durch die Konservierung keine Beeinträchtigung der Dehnungsfähigkeit eintritt, die bei der Anastomosierung von Belang sein könnte (Abb. 11).

Die *Kältekonservierung* gibt erst die *Voraussetzung für das Gelingen einer heterologen Transplantation*.

An Tierversuchen wurde nachgewiesen, daß kältekonservierte Arterien besser einheilen als Frischtransplantate und durch die Kälteeinwirkung vielleicht eine gewisse Desantigenisierung eintritt [18, 11, 16]. Nach Unterkühlung scheint auch die Thrombosegefahr geringer und die Einheilung, das Eindringen körpereigener Bindegewebszellen, rascher vor sich zu gehen.

Unsere Beobachtungen (Abb. 3 bis 6) beweisen, daß die Art des Einfrierens dabei von entscheidender Bedeutung ist. Mit *steigender Anfangstemperatur* wird eine *zunehmende Auflockerung der elastischen Fasern* erreicht. Die End-

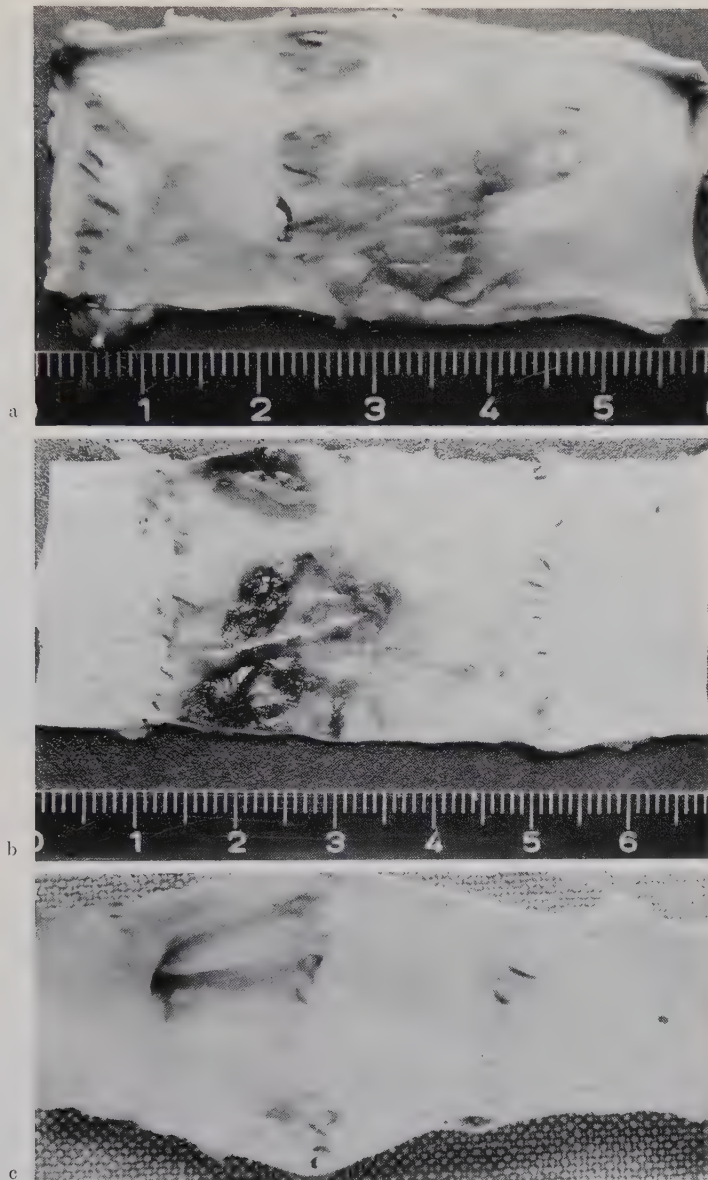


Abb. 14 a bis c. Heterologe Transplantate aufgeschnitten. Nr. 3 und 10 kombinierte Transplantate. a: H. Nr. 3, 8 Wochen nach der Operation. b: H. Nr. 9, 50 Wochen nach der Operation. c: H. Nr. 10, 89 Wochen nach der Operation.

temperatur hat darauf keinen Einfluß. Durch diese Auflockerung der Struktur reduzieren wir den Fremdkörpercharakter eines Transplantates und begünstigen dadurch die Einheilung. Wir übertragen damit die gute Kontaktfähigkeit gewebter oder geflochtener Kunststoffprothesen auf organisches Gewebe. Mit der

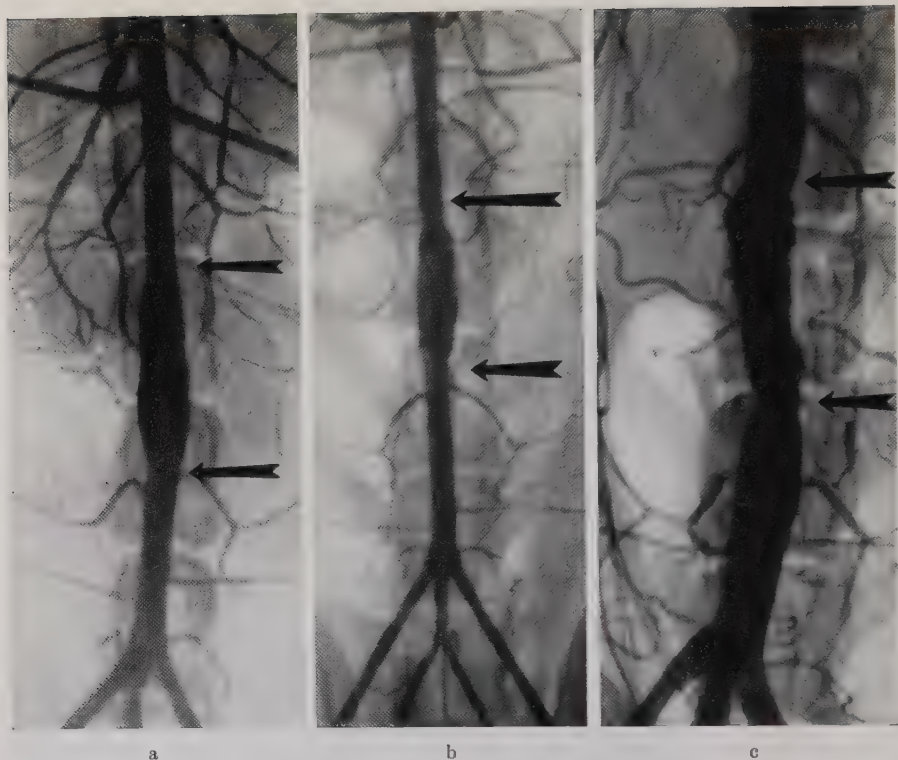


Abb. 15 a bis c. Heterologe Transplantate, Aortogramme. Nr. 3 kombiniertes Transplantat. a: H. Nr. 3, 8 Wochen nach der Operation. b: H. Nr. 6, 24 Wochen nach der Operation. c: H. Nr. 11, 132 Wochen nach der Operation.

angegebenen Kältemischung sinkt die Temperatur maximal auf -78° . Dabei konnte histologisch noch keine Schädigung elastischer Fasern festgestellt werden. Wichtig ist, daß die unteren Temperaturbereiche bis -40° rasch durchlaufen werden, um einer Eiskristallbildung vorzubeugen.

Unsere Beobachtungen in vitro wurden durch *Versuche an 20 Hunden* ergänzt. Zur Transplantation verwendeten wir nach Modus II und Modus III konservierte Segmente der Thoraxaorta von Schweinen. Diese Gefäße zeichnen sich durch einen besonderen Reichtum an elastischen Fasern aus. Vergleichende Untersuchungen wurden an kombinierten homologen und heterologen Transplantaten angestellt. Tabelle 1 zeigt eine Aufstellung der ausgewerteten Tiere.

4 *Interpositionen* erfolgten in die resezierte Thoraxaorta. Diese ohne Herz-Lungen-Maschine schwierigen Operationen überlebten 2 Hunde; 2 starben, davon einer während des Eingriffes, der andere 24 Stunden später.

16 *Übertragungen* wurden an der resezierten Bauchaorta vorgenommen. 7 Tiere starben innerhalb der ersten 48 Stunden, 9 Hunde überlebten und wurden nach festgesetzten Zeiträumen getötet.



Abb. 16 a u. b. H. Nr. 2, 4 Wochen nach der Operation. Schnitt durch die Anastomose. Wirt — Heterotransplantat. a: Res. 4fach; b: Res. 12fach; rechts Wirtsaorta, links Transplantat. Im Gefäßlumen zeigt sich kurz vor der wulstförmigen Erhebung der neuen Ersatzintima eine dunkle Masse. Es handelt sich hierbei um einen Faden, der durch die histologische Präparation aus dem Verband gelöst wurde. Auch hier strömt die Intima in longitudinaler Richtung auf das Transplantat zu und füllt die Gefäßwunde in dem lumennahen Bereich aus. Bei der wulstartigen Erhebung handelt es sich um eine atheromatöse Verdickung der Gefäßinnenauskleidung, die vermutlich durch einen Faden hervorgerufen wurde. Die Intima setzt sich noch deutlich im Bereich des Transplantats von der mittleren Schicht ab und ist ebenfalls zellreich. Perivasal fällt ein kräftig ausgebildetes Proliferationsgewebe auf. Diese adventitielle Gewebsschicht bildet vorwiegend die Gefäßnarbe und unterscheidet sich deutlich von der Intima dadurch, daß diese Zellen stark untereinander verflochten sind. Beide bindegeweblichen Anteile, die proliferierte Intima sowie die proliferierte Adventitia, bekommen Kontakt etwa im Bereich des intimanahen Drittels der Media und lassen sich histologisch deutlich voneinander trennen.

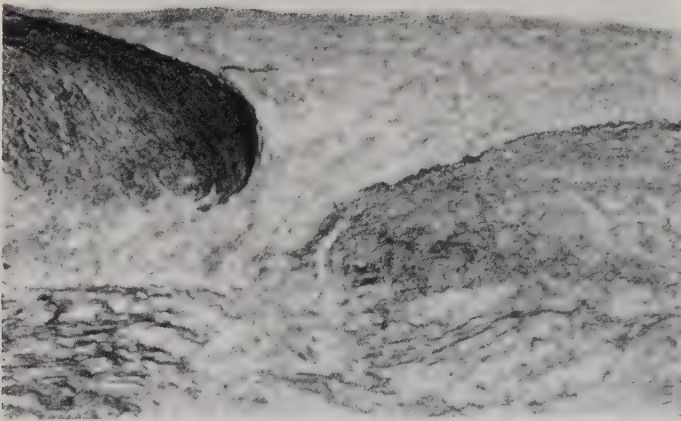


Abb. 17. H. Nr. 5, 20 Wochen nach der Operation. Schnitt durch die Anastomose Wirt — Heterotransplantat. Res. 9fach; rechts Wirtsaorta — links Transplantat. Die Intima ist im Bereich der Anastomose verdickt, zeigt aber zum Gefäßlumen hin eine glatte Oberfläche. Im unteren Bildbereich erkennt man kollagene Faserzüge, die den Defekt nach außen überbrücken und auch in die Gefäßnarbe ragen. Es handelt sich zwischen den Mediabezirken um ausgesprochen straffes, kollagenisiertes Bindegewebe. Elastische Fasern sind noch fragmentiert vorhanden, sie verlaufen teilweise transversal und sind in Bindegewebe eingebettet.

Bei der *Resektion der Thoraxaorta* kann der Blutstrom, ohne irreversible Schädigungen am Rückenmark und an den Nieren zu setzen, höchstens 20 Minuten unterbrochen werden. In dieser Zeit wurden die Resektion und Interposition eines heterologen Transplantates durchgeführt. Abbildung 12 zeigt eines der beiden Tiere 50 Wochen nach der Operation.

Makroskopische Veränderungen bei der Einheilung heterologer Arterientransplantate

Entgegen vieler Mitteilungen im Schrifttum heilen nach unseren Beobachtungen heterologe Gefäßtransplantate reaktionslos ein, wenn sie nach Modus II und Modus III im Gefrier-trocknungsverfahren konserviert wurden. Bei der Einheilung werden die Transplantate von einem festen Bindegewebsmantel umgeben.

Abb. 18 a bis c. H. Nr. 8, 46 Wochen nach der Operation. a: Schnitt durch die Anastomose Wirt — Hund, Res. 9fach. Links Wirtsaorta — rechts Homoiotransplantat. Niveauausgleichend wirkt hier die neue Intima. Die Unregelmäßigkeit im Bereich der Nahtstelle ist als Artefakt zu deuten. Von links nach rechts ist periadventitielles Gewebe in den Defekt hineingewachsen und verbindet straff (zellarm) die Nahtstelle. In der bindegewebigen Gefäßinnenaukleidung sind dagegen noch reichlich Zellen vorhanden. Die Media ist weitgehend degeneriert. Rechts unten im Bild ist ein bindegewebig abgekapselter Faden zu sehen. — b: Schnitt durch die Anastomose Hund — Schwein, Res. 9fach. Mittlere Anastomose des kombinierten Transplantates: Links Homoiotransplantat (Hund) — rechts Heterotransplantat (Schwein). Die Fadenkanäle sind stark bindegewebig durch straffe kollagene Faserzüge gekennzeichnet. Es handelt sich hier um eine feste bindegewebige Narbe bei glatter Gefäßinnenwand. — c: Schnitt durch die Anastomose Wirt — Schwein, Res. 12fach. Rechts Wirtsaorta — links Heterotransplantat. In der Mitte des Präparates liegt ein abgekapselter Faden. Über diesen ist von rechts nach links Intima in longitudinaler Richtung auf das Transplantat gewachsen. Die Gefäßwunde ist fest (zellarm) vernarbt; außen verlaufen in Längsrichtung straffe kollagene Faserzüge.

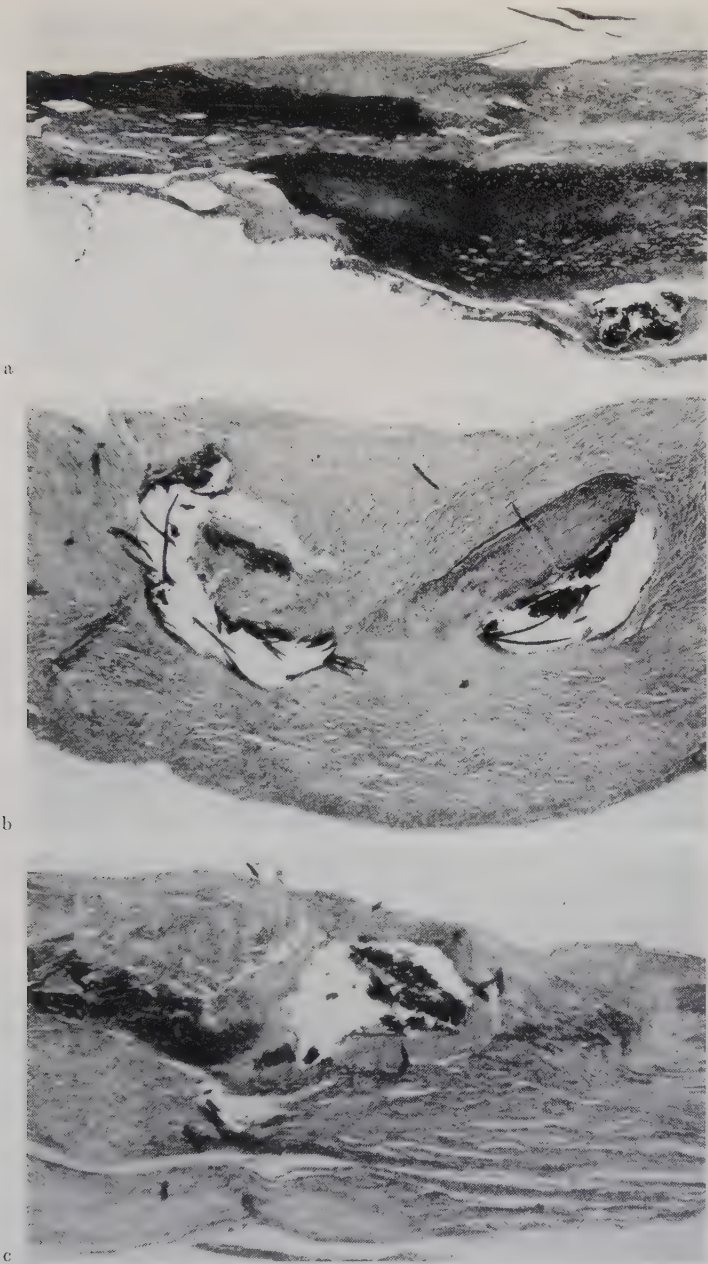


Abb. 18

Tabelle 1. Übersicht der ausgewerteten Tiere (heterologe und homologe Transplantation).

Die Transplantate Nr. 3, 4, 8 und 10 sind kombiniert: Wirt = Schwein — Hund = Wirt (heterologes Transplantat — homologes Transplantat).

Versuchstier Nr.	Lokalisation	Art des Transplantats	Überlebensdauer
1	<i>Thorax</i>	heterologes Transplantat	10 Tage
2	Abdomen	heterologes Transplantat	4 Wochen
3	Abdomen	<i>homo-heterologes Transplantat</i>	8 Wochen
4	Abdomen	<i>homo-heterologes Transplantat</i>	12 Wochen
5	Abdomen	heterologes Transplantat	20 Wochen
6	Abdomen	heterologes Transplantat	24 Wochen
7	Abdomen	heterologes Transplantat	28 Wochen
8	Abdomen	<i>homo-heterologes Transplantat</i>	46 Wochen
9	<i>Thorax</i>	heterologes Transplantat	50 Wochen
10	Abdomen	<i>homo-heterologes Transplantat</i>	89 Wochen
11	Abdomen	heterologes Transplantat	132 Wochen

Abbildung 13 zeigt einige *Arteriensegmente in situ* 20 Wochen bis 132 Wochen nach der Übertragung. An den entnommenen und *aufgeschnittenen Präparaten* ist eine spiegelnde Intima zu erkennen, die sich über die Anastomosen fortsetzt (Abb. 14). Thrombotische Auflagerungen haben sich nur vereinzelt gebildet und sind ursächlich wohl auf eine Traumatisierung des Gewebes bei der Operation zurückzuführen. Aneurysmatische Weitungen an den eingeschalteten Gefäßen fanden sich nicht. Makroskopisch sind an den kombinierten Transplantaten zwischen dem homologen und heterologen Anteil weder an der Außen- noch an der Innenseite Unterschiede zu erkennen. Degenerative Veränderungen haben sich nur an einzelnen umschriebenen Stellen als Verhärtungen gebildet.

Die in Abbildung 15 zusammengestellten *Aortogramme* zeigen eine ungehinderte Passage des Kontrastmittels durch die Transplantate zur Peripherie, auch

Abb. 19 a bis c. H. Nr. 10, 89 Wochen nach der Operation. a: Schnitt durch die Anastomose Wirt — Hund, Res. 7fach. Rechts Wirtsaorta — links Homoiotransplantat. Beide Schnittflächen sind gestreckt und weisen eine Dehiszenz auf, die von derbem Bindegewebe ausgefüllt wird. Die starke Verdickung stellt einen atheromatösen Herd im Bereich der Nahtstelle dar. Das perivasale Gewebe ist weitgehend abpräpariert. — b: Schnitt durch die Anastomose Hund — Schwein, Horn. 5fach. Mittlere Anastomose des kombinierten Transplantates: links Homoiotransplantat — rechts Heterotransplantat (Schwein). Die große Stufenbildung ist nicht durch einen entsprechenden intimaähnlichen Belag egalisiert. Die Zerreißung der Gefäßinnen- auskleidung im mittleren Bereich ist artefiziell. Gut zu unterscheiden sind auch hier die bindegewebigen Anteile der Intima und der Adventitia. Die Narbe ist derb. — c: Schnitt durch die Anastomose Wirt — Schwein, Res. 7fach. Links Wirtsaorta — rechts Heterotransplantat. Die Media des Wirtes ist invertiert und lagert über der inneren Transplantatschicht. Dieser Unterschied wird durch die von links nach rechts strömende glatte Intima ausgeglichen. Der Intimadefekt ist artefiziell. Auffallend starke perivaskuläre kollagenisierte Bindegewebsreaktion.

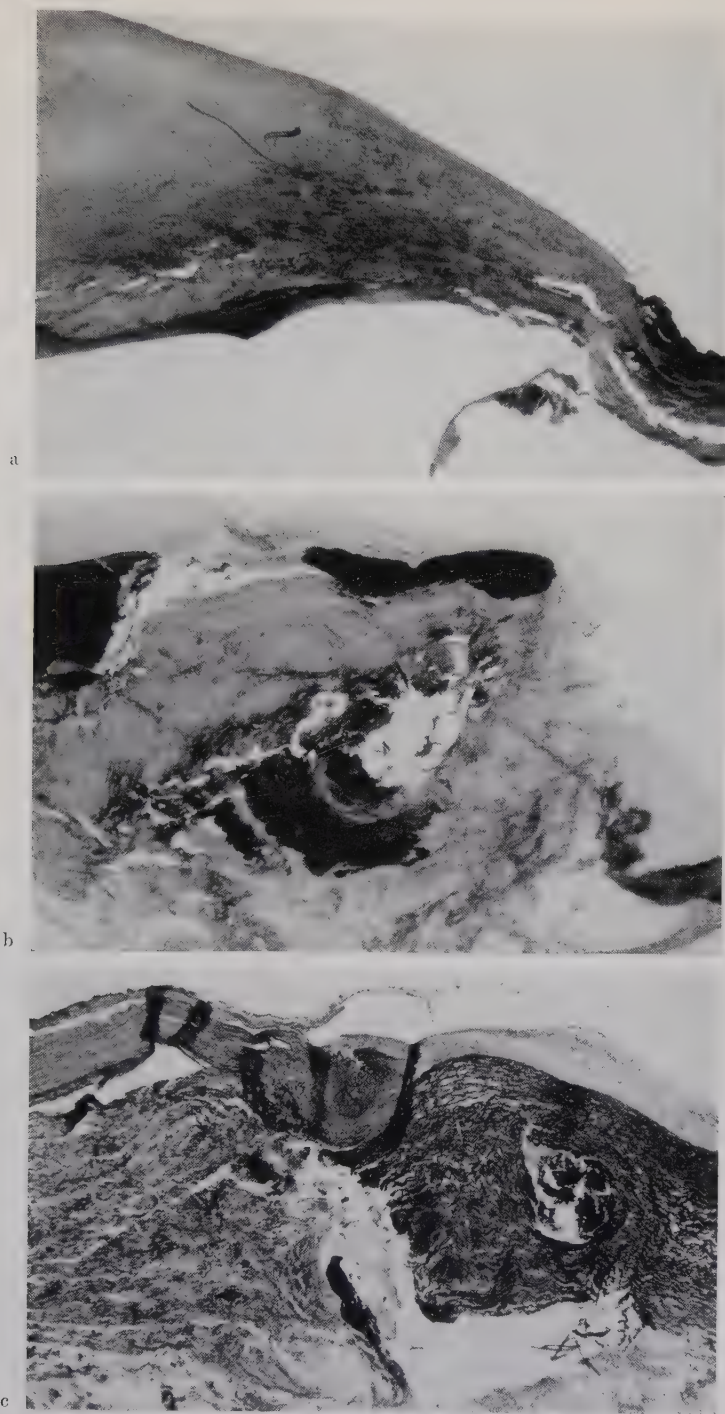


Abb. 19

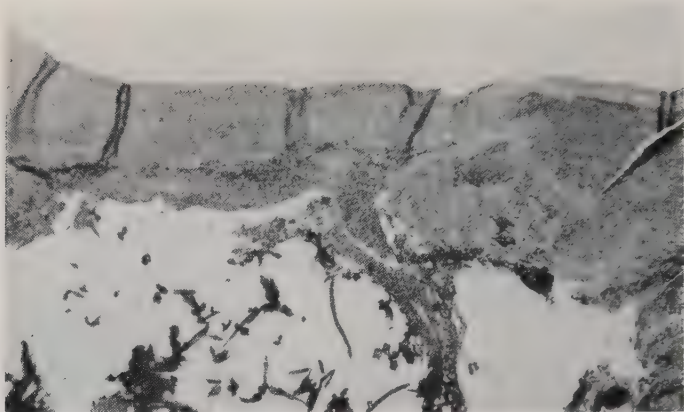


Abb. 20. H. Nr. 11, 132 Wochen nach der Operation. Schnitt durch die Anastomose Wirt — Heterotransplantat. Res. 9fach; rechts Wirtsaorta — links Transplantat. Im unteren Bildbereich sind Reste von Nahtmaterial diffus verstreut. Die Narbe ist derb bindegewebig verwachsen, die Gefäßinnenaußkleidung glatt. Die im Bereich der inneren Gefäßschicht transversal verlaufenden vier schwarzen Striche sind Artefakte, entstanden durch Fältelung des Präparates.

noch zwei Jahre nach der Übertragung. Die vereinzelt beobachtete geringe, allgemeine Weitung des Transplantatrohres ist darauf zurückzuführen, daß die Arteriensegmente nach der Resektion zu locker in die Wirtsgefäße eingeschaltet wurden.

Histologische Veränderungen im Anastomosensbereich bei der Einheilung heterologer Arterientransplantate

Vergleichende Untersuchungen wurden an homologen Gefäßsegmenten durchgeführt.

Die Anastomose wird nach Freigabe des Blutstromes zunächst durch Fibrin abgedichtet, ohne daß dabei eine Einengung des Lumens stattfindet. Daran schließt sich eine Zellinvasion an, ausgehend von dem perivaskulären Bindegewebe bzw. dem peritonealen Wirtsgewebe. Die Zellen wachsen einmal transversal von außen nach innen, zum anderen longitudinal vom intimalen Gewebe der Wirtsaorta in Richtung auf bzw. über das Transplantat. Die transversale Gewebsreaktion ist wesentlich stärker ausgeprägt und umschneidet und durchwächst die Anastomose. Beide Zellelemente lassen sich histologisch deutlich trennen, ihr Zusammentreffen zeichnet sich im Anastomosensbereich klar ab, etwa in Höhe des intimanahen Drittels der Media. Die intimalen Gewebsanteile strömen im Laufe der Zeit innen über das ganze Transplantat, sowohl von proximal als auch von distal in gleich starkem Maße, um sich bei Transplantaten von 4 cm Länge etwa nach 6 Wochen in der Mitte des übertragenden Gefäßsegmentes zu vereinigen. Sie stellen so eine neue Intima dar.

Während dieser Zeit hat sich die anfänglich rein fibrine, dann bindegewebig-zellreiche Gefäßwunde umgewandelt in eine faserreiche und zellarme Gefäß-



Abb. 21 a u. b. H. Nr. 3, 8 Wochen nach der Operation. Kombiniertes Homo-Heterotransplantat. a: Schnitt durch die Mitte der *heterologen* Seite (Res. 7fach). Als Gefäßinnenauskleidung stellt sich eine bindegewebige Schicht dar, zellreich und von geordneten, parallel zur Oberfläche liegenden Zellen. Zum Lumen hin weist dieses Gewebe einen Endothelbelag auf. Die *Elastica interna* ist zur Darstellung gekommen, sie ist teilweise perforiert. An den Perforationsstellen dringen die oben beschriebenen Bindegewebszellen transversal zur Gefäßmitte hin vor. Die fragmentierten elastischen Fasern liegen ungeordnet im Bereich der *Media*. Zwischen ihnen ist eine starke Invasion von größeren ungeordneten Bindegewebszellen vorhanden, die fischzugartig von perivascular her transversal in diese Gewebsschicht eindringen und sie vollständig durchsetzen. b: Schnitt durch die Mitte der *homologen* Seite (Res. 28fach). Wir finden die gleiche Gefäßinnenauskleidung, wie oben beschrieben. Das Gewebsbild unterscheidet sich nicht wesentlich von dem der heterologen Seite.

narbe. Zellreich bleibt die neue Intima über dem Transplantat; hier lassen sich, besonders im Bereich der medianen Anteile, feine elastische Fasern anfärben.

Beim alternden Transplantat finden wir degenerative Prozesse an der Gefäßnarbe, überwiegend im Sinne einer fibrinoiden Verquellung. Kalzifikationen werden in unserer Versuchsreihe nur wenige beobachtet, diese treten dann auf, wenn ein Faden in das Lumen hineinragt.

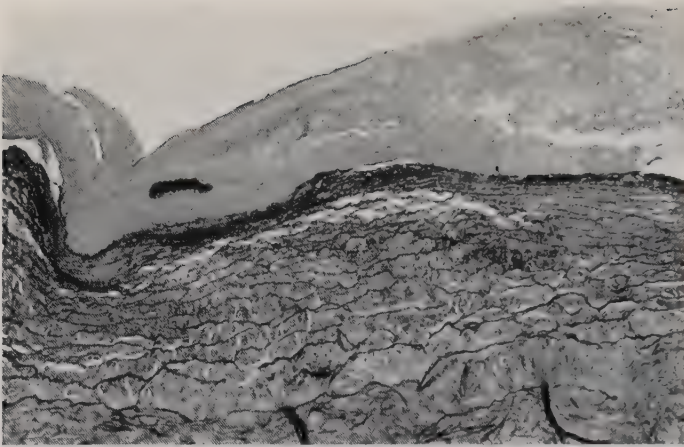


Abb. 22. H. Nr. 7, 28 Wochen nach der Operation. Schnitt durch die Mitte des heterologen Transplantates (Res. 14fach). Die Gefäßinnenaukleidung bildet ein wechselnd dicker Belag, der hier nicht besonders zellreich ist. Diese Intima grenzt sich deutlich zur Media hin ab, in der man degenerierte elastische Fasern sieht. Peripher überwiegt auch an diesem Präparat straffes, teils kollagenisiertes Bindegewebe.

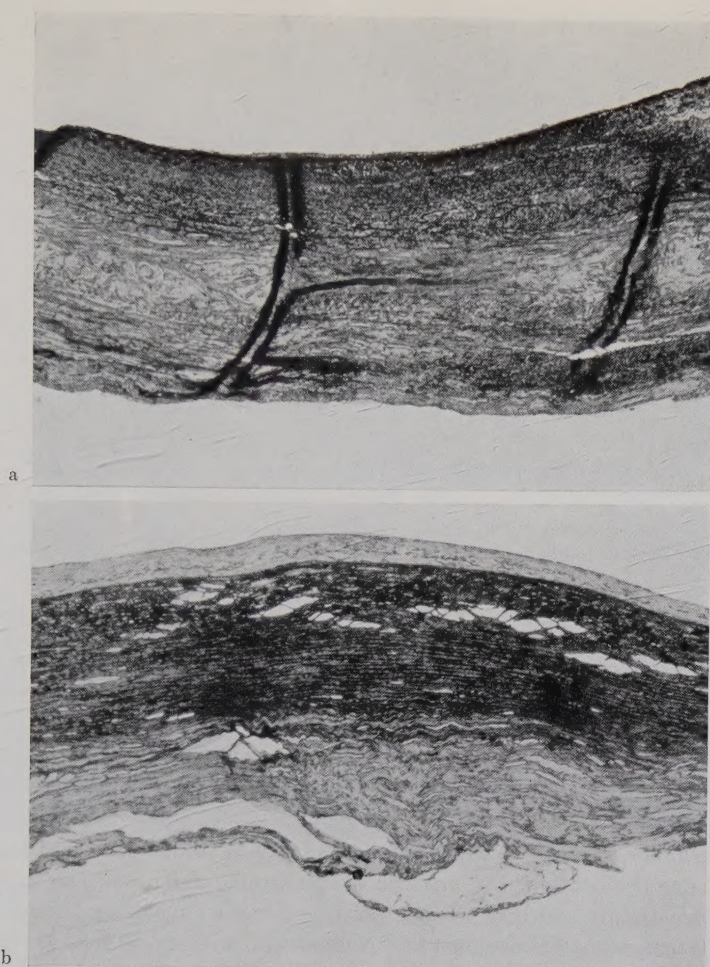
Wir können am histologischen Bild im Anastomosenbereich keinen wesentlichen Unterschied an den Einheilungsvorgängen zwischen heterologen und homologen Transplantaten feststellen, auch nicht in zeitlicher Hinsicht.

Die zusammengefaßt dargestellten histologischen Ergebnisse sind an einzelnen Beispielen näher erläutert (Abb. 16 bis 20).

Histologische Veränderungen in der Mitte der Transplantate bei der Einheilung heterologer und homologer Arteriensegmente

Alle Gefäßtransplantate — mit Ausnahme der autologen — dienen grundsätzlich nur als Platzhalter bzw. Stützgewebe. Sie werden in kürzerer oder längerer Zeit je nach Beschaffenheit durch körpereigenes Gewebe ersetzt. Die „funktionelle Überlebenszeit“ ist dabei proportional dem Anteil der elastischen Fasern.

Die durch Lyophilisierung erzeugte Auflockerung der Gefäßwand bzw. der elastischen Fasern wird nach Freigabe des Blutstromes durch Fibrin abgedichtet. Anschließend erfolgt die Substitution des Fibrins durch bindegewebige Elemente, ähnlich wie an den Anastomosen. Diese Zellinvasion reicht zunächst bis zu der *Elastica interna* und vereinigt sich hier mit dem in longitudinaler Richtung überströmenden intimalen Gewebe. Hierzu wird insbesondere dann Gelegenheit geboten, wenn durch Läsionen der *Elastica interna* während der Präparation mikroskopisch kleine Lücken entstanden sind. In der Mitte eines langen Transplantates ist diese transversale Zellinvasion schon vor der neuen Intima an der *Elastica interna* angekommen. Die Zellen, die hier das Lumen erreichen, flachen ab und legen sich in ihrer Längsrichtung der Gefäßinnenwand



a

b

Abb. 23 a u. b. H. Nr. 8, 46 Wochen nach der Operation. Kombiniertes Homo-Heterotransplantat. a: Schnitt durch die *heterologe* Seite (Res. 14fach). Die im Gefäßband transversal verlaufenden zwei schwarzen Linien sind Artefakte und entstanden durch Fältelung des Präparates. Die Innenauskleidung im heterologen Transplantat ist nur sehr schwach angedeutet und nicht durchgehend. Die mittlere Gefäßschicht weist einzelne degenerierte elastische Fasern auf. Überwiegend finden wir hier kollagenes Bindegewebe. — b: Schnitt durch die *homologe* Seite (Res. 14fach). Durchgehender, nicht sehr dick ausgeprägter Intimapannus. Die elastischen Fasern sind noch geordnet, aber von bindegewebigen Zellen durchsetzt. Auffallend starke bindegewebige Reaktion.

an und scheinen sich in neue Intimazellen zu transformieren. An den oben beschriebenen Läsionen der *Elastica interna* scheiden sich auch kleine Thromben ab, die im weiteren Verlauf organisiert werden mit dem Bestreben, eine glatte Gefäßinnenwand wiederherzustellen.

Degenerative Veränderungen im Sinne einer Atheromatose bzw. Arteriosklerose werden insbesondere nach längerer Verweildauer der Transplantate

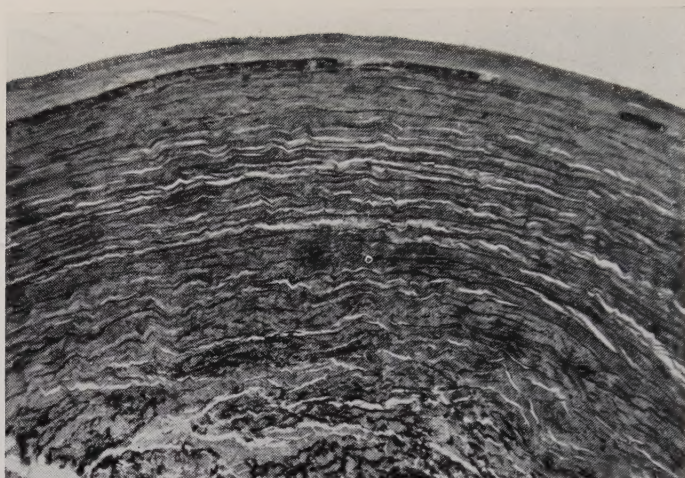


Abb. 24. H. Nr. 11, 132 Wochen nach der Operation. Schnitt durch die Mitte des heterologen Transplantates (Res. 28fach). Die neue Intima stellt ein glattes, gleichmäßiges Band dar, das durch die durchbrochene *Elastica interna* von der Media getrennt ist. Im Bindegewebe, das nach außen kollagenisiert ist, sind noch zahlreiche elastische Fasern erkennbar.

im Organismus beobachtet. Diese Veränderungen fragmentieren die anfangs kontinuierlich verlaufenden elastischen Fasern. Es entsteht nach längerer Zeit aus dem Transplantat ein überwiegend bindegewebiges, aber funktionstüchtiges Gefäßsegment, in dem sich mehr oder weniger noch die ursprünglichen elastischen Fasern nachweisen lassen. Der Abbau der elastischen Fasern erfolgt nur sehr langsam. Während die äußeren Schichten schon ersetzt bzw. kollagenisiert sind, finden wir in den intimalen Mediaanteilen noch frische Ab- und Umbauvorgänge. Hierin mag die Ursache zu finden sein, daß keine Aneurysmen oder Perforationen in unserer Versuchsreihe auftraten. Die Intima selbst bleibt meist glatt und bietet damit die Gewähr für ein langes Offenbleiben des übertragenen Arteriensegmentes. Nennenswerte Unterschiede in den Einheilungsvorgängen zwischen heterologen und homologen Transplantaten sahen wir nicht.

Auch diese zusammengefaßt dargestellten Ergebnisse unserer mikroskopischen Untersuchungen aus der Mitte von Hetero- und Homoiotransplantaten sind an einzelnen Beispielen näher erläutert (Abb. 21 bis 24).

Die histologischen Untersuchungen und klinischen Beobachtungen am Tier zeigen, daß die von uns angewandte Kältekonservierung die Verträglichkeit und Einheilungsbedingungen organischer Fremdtransplantate verbessert. Heterologe Arterientransplantate sind damit ähnlich gut brauchbar wie homologe Gefäßsegmente. Die stark angelegten elastischen Schichten der Schweineaorta bleiben dabei sehr lange erhalten und funktionstüchtig. Allergische Reaktionen ließen sich weder lokal noch allgemein nachweisen.

Die tierexperimentellen Feststellungen bestätigten sich am Operationsergebnis eines Patienten (Abb. 25).

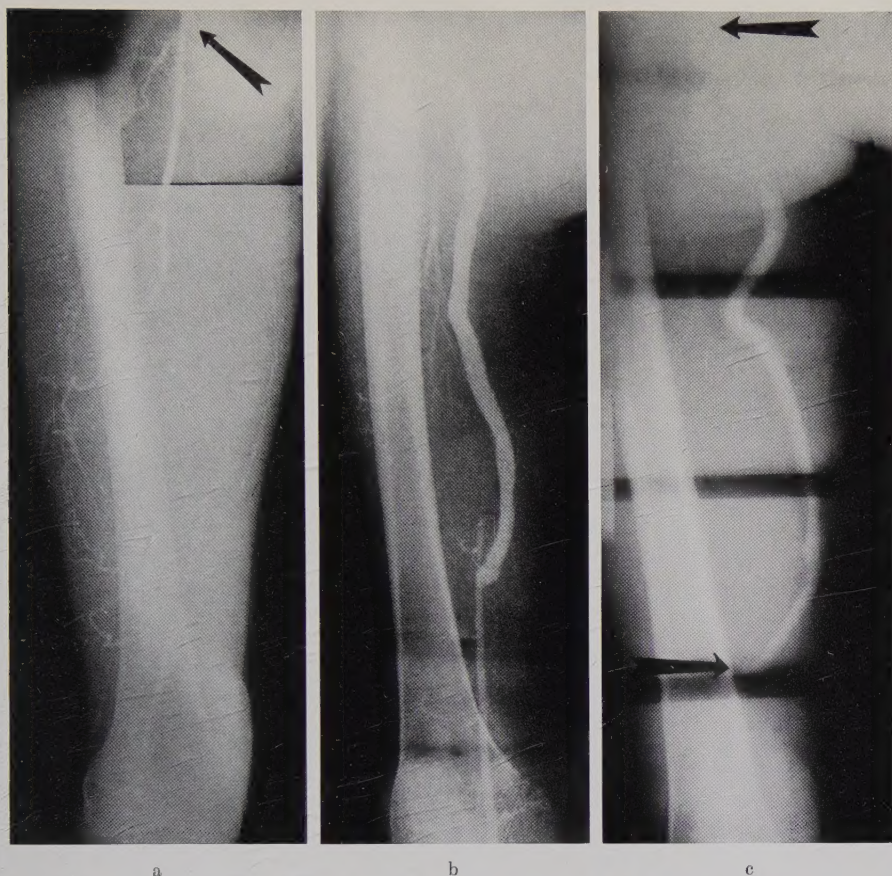


Abb. 25 a bis c. *Heteroplastik am Menschen*. B. G., Ziegeleiarbeiter, 59 J., Kr.Bl.Nr. 3781/57, 130/58, 1501/59, 2059/60. Arterielle Durchblutungsstörung linkes Bein, Gehsperrre nach etwa 100 m. 4. 12. 1957 Aortographie (Abb. 25 a): Segmentärer Verschuß der A. femoralis superficialis. 22. 1. 1958 By-pass-Operation mit einem heterologen Arterientransplantat nach Lyophilisierung Modus III (Thorax-Bauch-Aorta vom Schwein). Anastomose proximal und distal End-zu-Seit. 4. 3. 1958 Kontrollaortographie (Abb. 25 b): Gute Durchgängigkeit des Transplantates. 18. 6. 1959 Kontrollaortographie (Abb. 25 c): Das Kontrastmittel passiert ungehindert das Transplantat. 19. 7. 1960 Nachuntersuchung ($2\frac{1}{2}$ Jahre nach der Operation): Normale Fußpulse, kräftige oszillographische Ausschläge am ganzen Bein. Keine Beeinträchtigung der Gehleistung.

Zusammenfassung

Die von uns angewandte Kältekonservierung (Stufenkühlung) verbessert durch Auflockerung der Gefäßwand die Verträglichkeit organischer Fremdtransplantate. Histologische Untersuchungen und klinische Beobachtungen beim Tier und Menschen zeigen die Einheilung heterologer Arteriensegmente. Die stark angelegten elastischen Schichten der Schweineaorta bleiben dabei lange erhalten und funktionstüchtig.

Summary

The author's freezing conservation method (cooling by degrees) improves the compatibility of organic heterologous grafts through disaggregation of the vascular wall. Histo-

logical examinations and clinical observations in animal and man demonstrate the integration of heterologous artery segments. The strongly developed elastic layers of the pig aorta are for a long time conserved and kept capable of function.

Résumé

La méthode de conservation par congélation (réfrigération par degrés) améliore la compatibilité de greffes organiques hétérologues par le ramollissement de la paroi vasculaire. Des examens histologiques et des observations cliniques sur l'animal et sur l'homme démontrent l'intégration de segments hétérologues d'artères. Les couches élastiques bien développées de l'aorte du cochon sont longtemps conservées et restent capables de fonction.

Schrifttum

1. *Borst, M.*, u. *E. Enderlen*: Dtsch. Z. Chir. 99 (1909): 54. — 2. *Carrel, A.*: Lyon méd. 93 (1902): 859. — 3. *Creech, O.*: Surgery 36 (1954): 431. — 4. *Druckrey, H.*, u. *D. Schmühl*: Z. Naturforsch. (Tübingen) 7b (1952): 353. — 5. *Dubost, Ch.*, et *C. Dubost*: J. Chir. 69 (1953): 581. — 6. *Edwards, W. S.*, and *J. S. Tapp*: Surgery 102 (1956): 443. — 7. *Gauthier-Villars, P.*, et *J. Oudot*: Presse méd. 1950: 667. — 8. *Gross, R. E.*, *E. S. Hurwitt*, *A. H. Bill*, *E. C. Peirce*: N. Engl. J. Med. 239 (1948): 578. — 9. *Heberer, G.*: Langenbecks Arch. klin. Chir. 287 (1957): 276. — 10. *Heberer, G.*, u. *R. Giessler*: Chirurg 1956: 289. — 11. *Kremer, K.*: Bruns' Beitr. klin. Chir. 187 (1953): 340. — 12. Ders.: Chirurgie der Arterien. Stuttgart 1959. — 13. *Lexer, E.*: Arch. klin. Chir. 83 (1907): 458. — 14. *Löhr, B.*: Chirurgische Operationslehre, Bd. 4. Wien-Innsbruck 1958. — 15. *Mayersbach, H.*, u. *J. Kraft-Kinz*: Langenbecks Arch. klin. Chir. 293 (1959): 36. — 16. *Neumann, K. H.*: Grundriß der Gefriertrocknung. Göttingen-Frankfurt-Berlin 1955. — 17. *Oeconomus, N.*, et *J. Hewitt*: La Semaine des Hôpitaux de Paris 28 (1952): 37. — 18. *Pate, J.*, and *P. Sawyer*: Amer. J. Surg. 86 (1953): 3. — 19. *Petry, G.*, u. *G. Heberer*: Langenbecks Arch. klin. Chir. 286 (1957): 249. — 20. *Reimers, T. C.*: 118. Tagg. der Vereinigg. Rheinisch-Westfälischer Chirurgen. Köln 1958. — 21. *Sautot, J.*, *J. Bost* et *Y. Touraine*: Presse méd. 60 (1952): 244. — 22. *Weber, W.*: Dtsch. med. Wschr. 1959: 2245.